

538,223

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Juni 2004 (24.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/052352 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/04,
A61P 41/00, A61K 35/78, 31/198

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012675

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. November 2003 (13.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 57 360.3 9. Dezember 2002 (09.12.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH
[DE/DE]; Else-Kröner-Strasse 1, 61352 Bad Homburg
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHNEIDER, Heinz
[CH/CH]; Bulliard 50, CH-1792 Cordast (CH).

(74) Anwalt: ACKERMANN, Joachim; Postfach 11 13 26,
60048 Frankfurt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FORMULATION, WHICH CAN BE ADMINISTERED GASTROINTESTINALLY, CONTAINING GREEN TEA EX-
TRACT AND AN NO DONOR

(54) Bezeichnung: GASTRO-INTESTINAL VERABREICHBARE FORMULIERUNG AUS GRÜNTEE-EXTRAKT UND EI-
NEN NO-DONOR

(57) Abstract: The invention relates to a formulation, which can be administered gastro-intestinally, containing green tea extract
and at least one NO donor, which is a substrate of NO synthetase and/or a precursor of said donor. Said formulation is administered
prior to surgical interventions, to eliminate or reduce the risk of postoperative complications.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird eine gastro-intestinal verabreichbare Formulierung enthaltend Grüntee-Extrakt und min-
destens einen NO-Donor, der ein Substrat der NO-Synthetase ist, und/oder einen Vorläufer davon. Die Formulierung wird vor chir-
urgischen Eingriffen verabreicht, um das Risiko postoperativer Komplikationen zu vermeiden oder zu verringern.

WO 2004/052352 A1

Beschreibung

5

Gastro-intestinal verabreichbare Formulierung und deren Verwendung

10

Die vorliegende Erfindung betrifft eine gastro-intestinal verabreichbare Arznei- oder Nährstoff-Formulierung sowie deren Verwendung zur Vermeidung oder Verringerung des Risikos postoperativer Komplikationen.

15

Bei schweren operativen Eingriffen ist häufig mit postoperativen Komplikationen zu rechnen. Diese können verschiedene Symptome aufweisen, lassen sich aber häufig auf den Umstand zurückführen, dass das von der Operation betroffene Gewebe nicht ausreichend durchblutet wird. Sogenannte Ischemie / Reperfusions-Phänomene können bei Operationspatienten zu lebensbedrohenden Zuständen führen.

20

Bislang wurden derartige Komplikationen hauptsächlich erst dann behandelt, wenn diese bereits aufgetreten waren.

25

Es sind allerdings auch schon Ansätze beschreiben worden, bei denen ein Patient vor einer Operation durch Gabe von ausgewählten Formulierungen vorbereitet wird, um das Risiko des Auftretens von bzw. die Auswirkungen von postoperativen Komplikationen zu verringern.

30

So beschreibt die US-A-5,656,608 ein Verfahren zur Behandlung der Endotoxemie umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge einer ausgewählten Aminosäure, wie Glycin, Alanin oder Serin. Die Zugabe erfolgt mindestens drei Tage vor der Operation.

Aus der US-A-5,731,290 ist Verfahren zur Verbesserung der Immunantwort oder der Resistenz gegenüber Infektionen nach operativen Eingriffen bekannt, wobei ein Nahrungsmittelzusatz präoperativ verabreicht wird. Dieser weist eine das

Immunsystem stimulierende Menge von omega-3-Fettsäuren (hochungesättigten Fettsäuren) kombiniert mit L-Arginin, L-Ornithin oder deren Vorläufer auf. Die Verabreichung des Zusatzes erfolgt über eine Zeitdauer von mindestens drei Tagen vor der Operation.

5

Die WO-A-96/25,861 beschreibt die Verwendung von Glycin oder der Glycinvorläufer Alanin und Serin zur Herstellung eines Medikaments bzw. einer Nahrungsmittelformulierung zur Verminderung des Gehaltes an Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) bei Patienten, bei denen Homöostase bzw. lokale Entzündungen vorliegen. Diese Schrift erwähnt die Möglichkeit der Zugabe über eine Zeitdauer von mindestens drei Tagen vor einer Operation.

10

Aus der WO-A-99/62,508 ist die Verwendung von Glycin zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von hämorrhagischem Schock bekannt. Es wird beschrieben, dass eine präoperative Verabreichung möglich ist.

15

Aus der US-A-5,902,829 ist ein Verfahren zur Beeinflussung der Mikrozirkulation bei Patienten bekannt, worin L-Arginin oder ein Vorläufer davon oder ein anderer NO-Donor, der ein Substrat der NO-Synthetase ist bzw. ein Vorläufer davon präoperativ verabreicht werden. Die Zugabe erfolgt über eine Zeitdauer von mindestens einem Tag vor der Operation.

20

In der US-A-6,013,273 wird ein Verfahren zur Behandlung von endotoxischem Schock beschrieben, welches die Zuführung einer wirksamen Menge von Cholin beinhaltet. Die Verabreichung erfolgt über eine Zeitdauer von mindestens einem Tag vor der Operation und in der Regel ein bis sechs Tage vor der Operation.

25

Allen diesen Behandlungen ist gemeinsam, dass sie mindestens einen Tag, in der Regel mehrere Tage vor einer Operation vorgenommen werden müssen. Bei Patienten mit akutem Operationsbedarf oder in Notfällen (z.B. Traumata) reicht die zur Verfügung stehende Zeit häufig nicht aus, um mit den bekannten Methoden ein zufrieden stellendes Ergebnis zu erzielen.

30

Ausgehend von diesem Stand der Technik wird mit der vorliegenden Erfindung eine Formulierung bereitgestellt, mit der ein Patient kurzfristig vor einer Operation unterstützt werden kann, um das Risiko des Auftretens von bzw. die Auswirkungen von postoperativen Komplikationen zu verringern.

5

Ferner wird mit der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Prophylaxe von postoperativen Komplikationen bereitgestellt, das insbesondere auf die Unterstützung von Notfallpatienten abzielt.

10

Die erfindungsgemäße Formulierung bzw. das erfindungsgemäße Verfahren kann in solchen Fällen zum Einsatz gelangen, in denen nur noch ein geringer Zeitraum, beispielsweise einige Stunden, zur Verfügung bleibt; sie können natürlich auch in längeren Zeiträumen vor einer Operation zum Einsatz kommen.

15

Die erfindungsgemäße Formulierung enthält als einen Bestandteil Grüntee-Extrakt. Bereits seit langem ist bekannt, dass Grüntee-Extrakt bei der Behandlung bestimmter Krankheiten eingesetzt werden kann und dass dieser Extrakt antibakterielle Eigenschaften aufweist.

20

So beschreibt die JP-A-73/30,599 den Einsatz von Polyphenolen aus Grüntee zur Krebstherapie.

25

Aus Neuroscience Letters 287 (2000), 191-4 ist die schützende Wirkung von (-)-Epigallocatechingallat, dem Hauptbestandteil der Grüntee-Polyphenole gegen Ischämie/Reperfusionsschäden im Hirn bekannt.

30

Aus Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2002, 283(4): G957-64, ist bekannt, dass Ischämie/Reperfusionsschäden der Leber durch Gabe von Grünteeextrakt vorgebeugt werden kann.

Die JP-A-10/248,538 beschreibt eine Zusammensetzung zur Erhöhung der Aktivität der alpha-Wellen des Gehirns umfassend Grünteeextrakt, Aminosäuren, Vitamine und Zucker.

Aus der EP-A-1,174,143 ist der Einsatz von Grüntee-Extrakt zur Verwendung bei der Behandlung von durch Cyclophosphorine oder Ascomycine induziertem Nierenversagen bekannt. Diese Schrift offenbart ferner Zusammensetzungen, die Grüntee-Extrakt und ausgewählte Aminosäuren, wie Glycin, L-Alanin, L-Serin oder L-Arginin enthalten.

In „Chemistry and Applications of Green Tea“ (T. Yamamoto et al.) wird beschrieben, dass Grüntee-Extrakt eine günstige Wirkung auf die Darmflora besitzt und das Immunsystem positiv beeinflusst.

Ferner beschreiben F. Yang et al. in J. Nutr., 1998, 128: 2334-2340 „Green Tea polyphenols block endotoxin-induced TNF-production and lethality in a murine model“, dass Polyphenole aus dem Grüntee entzündungshemmende und Antikrebs-Eigenschaften aufweisen und dass die Gabe von Grüntee-Polyphenolen den Gehalt an TNF-alpha im Serum reduziert.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass durch Verabreichung einer Zusammensetzung enthaltend Grüntee-Extrakt und ausgewählte weitere Komponenten, wie ausgewählte Aminosäuren oder Aminosäurederivate, die Unterstützung von Operationspatienten möglich ist, und dass damit das Risiko von postoperativen Komplikationen deutlich gesenkt und der Verlauf derartiger Komplikationen erheblich in ihren Auswirkungen reduziert werden kann.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung enthaltend

- a) Grüntee-Extrakt und
- b) mindestens einen NO-Donor, der ein Substrat der NO-Synthetase ist, und/oder mindestens einen Vorläufer dieses NO-Donors,

zur Herstellung einer Formulierung zur gastro-intestinalen Verabreichung vor chirurgischen Eingriffen, um das Risiko für postoperative Komplikationen zu verringern oder solches zu vermeiden.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Unterstützung von Operationspatienten gegen das Risiko postoperativer Komplikationen umfassend die gastro-intestinale Verabreichung einer Zusammensetzung enthaltend

a) Grüntee-Extrakt und

b) mindestens einen NO-Donor, der ein Substrat der NO-Synthetase ist, und/oder mindestens eine Vorläufer dieses NO-Donors,

vor einem chirurgischen Eingriff.

Unter dem Begriff gastro-intestinal verabreichbare Formulierung wird im Rahmen dieser Beschreibung eine Formulierung verstanden, die an beliebiger Stelle des Gastro-Intestinaltraktes verabreicht werden kann. Bevorzugte Darreichungsformen sind die orale Einnahme oder die Zuführung mittels Magensonde oder Darmsonde.

Unter einem chirurgischen Eingriff sind im Rahmen dieser Beschreibung beliebige chirurgische Eingriffe zu verstehen, vorzugsweise jedoch elektive chirurgische Eingriff oder chirurgische Notfalleingriffe.

Beispiele für elektive chirurgische Eingriffe sind gastrointestinale Eingriffe, Herzchirurgie, Hals- und Nasenchirurgie, Abdominaleingriffe, einschließlich minimal invasiver Abdominaleingriffe, Gefäß- und Gelenkchirurgie oder Transplantationen.

Beispiele für chirurgische Notfalleingriffe sind traumachirurgische Eingriffe oder Eingriffe zur Sanierung eines septischen Fokus.

Die erfindungsgemäße Formulierung wird vorzugsweise wenige Tage vor einem chirurgischen Eingriff, beispielsweise zwischen dem dritten präoperativen Tag und der Operation verabreicht. Bevorzugt erfolgt die Verabreichung innerhalb von vierundzwanzig Stunden vor der Operation, insbesondere weniger als zwölf Stunden, besonders bevorzugt weniger als sechs Stunden, und ganz besonders weniger als drei Stunden vor der Operation.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann neben den Komponenten a) und b) als optionale Komponente c) Glycin, einen Glycin-Vorläufer, vorzugsweise in Form eines

Di- oder Tripeptids, der physiologisch verträglichen Salze davon oder deren Kombinationen enthalten.

5 Neben den Komponenten a), b) und gegebenenfalls c) kann die erfindungsgemäße Formulierung noch weitere Komponenten enthalten, beispielsweise Geschmacksstoffe oder Aromen sowie Füllstoffe (z.B. Organoleptika) und Farbstoffe.

10 Die beschriebene Formulierung wird dem Patienten gastro-intestinal verabreicht, vorzugsweise oral oder mittels Magen- bzw. Darmsonde.

15 Oral verabreichbare Formulierungen können zum Beispiel in Form von Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Brausetabletten (zur Herstellung von wässrigen Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen), Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatinekapiteln, wässrigen, alkoholischen oder öligen Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen zum Einsatz kommen.

20 Bei der Verabreichung mittels Magen- bzw. Darmsonde werden die Formulierungen in der Regel in Form von wässrigen, alkoholischen oder öligen Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht.

Die Herstellung der Formulierungen kann nach den bekannten Standardverfahren erfolgen.

25 Dazu werden die Komponenten a), b) und gegebenenfalls c) zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen oder Hilfsstoffen sowie Energieträgern, wie Kohlenhydraten, Fetten und /oder Eiweißen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Nährstoffen mit prophylaktischem Nutzen in eine geeignete Verabreichungsform bzw.
30 Dosierungsform gebracht, die dann in der erfindungsgemäßen Weise verwendet werden kann.

Die Formulierungen enthalten eine prophylaktisch nützliche Dosis der Komponenten a), b) und gegebenenfalls c), die normalerweise 0,5 bis 90 Gewichtsprozent der Formulierung ausmacht.

5 Für die Herstellung beispielsweise von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatine-kapseln kann man Lactose, Stärke, zum Beispiel Maisstärke, oder Stärkederivate, Talk, Stearinsäure oder deren Salze verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatine-kapseln sind zum Beispiel Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen oder von
10 Emulsionen bzw. Suspensionen oder Sirupen eignen sich beispielsweise Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Alkohole wie Ethanol, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glucose, Mannit, pflanzliche Öle.

Komponenten a), b) und gegebenenfalls c) können auch lyophilisiert werden und die
15 erhaltenen Lyophilisate zum Beispiel zur Herstellung von Infusionspräparaten verwendet werden. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich zum Beispiel Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die Formulierungen können neben den Komponenten a), b) und gegebenenfalls c)
20 noch Trägerstoffe sowie weitere übliche Zusatzstoffe enthalten, zum Beispiel Füllstoffe, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Dispergier-, Konservierungs-, Süß-, Farbe-, Geschmacks- oder Aromatisierungsmittel, Verdickungsmittel, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Salze zur
25 Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel, Vitamine oder Antioxidantien.

Besonders bevorzugt kommen die Formulierungen in der Form von wässrigen Emulsionen, Suspensionen oder insbesondere Lösungen zum Einsatz.

30 Die Dosierung der zu verabreichenden Komponenten a), b) und gegebenenfalls c) hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für einen optimalen Nutzen den individuellen Gegebenheiten anzupassen. So hängt sie ab von der Art und Ausmaß

der zu erwartenden Komplikationen sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen, sowie von der Bioverfügbarkeit der prophylaktisch verabreichten Komponenten.

5 Typische Gehalte an Komponente a) bewegen sich im Bereich von 0,01 bis 2,0 g, vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 1,5 g, jeweils bezogen auf 1000 ml einer Formulierung. Die Gewichtsangaben beziehen sich auf die im Grüntee-Extrakt enthaltenen Polyphenole.

10 Typische Gehalte an Komponente b) bewegen sich im Bereich von 1 bis 150 g, vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 30 g, jeweils bezogen auf 1000 ml der Formulierung.

15 Typische Gehalte an Komponente c) bewegen sich im Bereich von 0,01 bis 80 g, vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 30 g, jeweils bezogen auf 1000 ml der Formulierung.

Der Rest der Formulierung besteht vorzugsweise aus Wasser.

20 Die Formulierungen beinhalten üblicherweise einen Energiegehalt von weniger als 800 kcal, vorzugsweise 100 bis 500 kcal, jeweils bezogen auf 1000 ml.

25 Energiereiche Zusätze, wie Kohlenhydrate und/oder Fette und/oder Eiweiße sind vorzugsweise nicht vorhanden. Zur Verbesserung des Geschmacks können allerdings geringe Mengen, beispielsweise 1 bis 120 g/1000 ml, von Kohlenhydraten und/oder Fetten und/oder Eiweißen zugegen sein.

30 Typische Mengen der während der gesamten Behandlungsdauer zugeführten Komponente a) bewegen sich im Bereich von 5 bis 2000 mg, vorzugsweise 10 bis 1600 mg, bezogen auf den Polyphenolgehalt von Komponente a).

Typische Mengen der während der gesamten Behandlungsdauer zugeführten Komponente b) bewegen sich im Bereich von 0,1 bis 50 g, bezogen auf die einzelnen freien Aminosäuren.

- 5 Typische Mengen der während der gesamten Behandlungsdauer zugeführten Komponente c) bewegen sich im Bereich von 0,1 bis 40 g, bezogen auf die freie Aminosäure.

- 10 Die Formulierung kann in einer Einzeldosis verabreicht werden oder, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, zum Beispiel zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Dosis nach oben oder nach unten abzuweichen.

- 15 Als Grüntee-Extrakt können beliebige und handelsübliche Extrakte zum Einsatz kommen. Dabei kann es sich um wasser- oder um öllösliche Grüntee-Extrakte handeln.

- 20 Der erfindungsgemäß eingesetzte Grüntee-Extrakt enthält vorzugsweise die üblicherweise im Grüntee enthaltenden Bestandteile sind. Beispiele dafür sind Aminosäuren, Polyphenole, Vitamine, Saccharide, Mineralstoffe und Koffein.

Zu den bevorzugten im Grüntee-Extrakt enthaltenen Aminosäuren zählt Theanin.

- 25 Zu den bevorzugten im Grüntee-Extrakt enthaltenen Polyphenolen zählen die Derivate des Catechins, also (-)-Epigallocatechingallat (EGCg), (-)-Epigallocatechin (EGG), (-)-Epicatechingallat (ECg), (+)-Gallocatechin (GC), (-)-Epicatechin (EC) und (+)-Catechin (C) sowie Mischungen von zwei oder mehreren dieser Komponenten.

- 30 Als Grundlage für erfindungsgemäß einzusetzenden Grüntee-Extrakte können kommerziell erhältliche Produkte eingesetzt werden. Beispiele dafür sind die Produkte Sunphenon 100S, Sunphenon DCF-1, Sunphenon BG, Sunphenon LA-50, und Sunkatol (alle von Taiyo Kagaku Corp., Japan erhältlich).

Der erfindungsgemäß eingesetzte Grüntee-Extrakt kann durch Behandeln von Blättern des Grüntees mit heißem Wasser von beispielsweise 80 bis 95°C erhalten werden. Dabei werden in der Regel fünf bis zehn Gewichtsteile Wasser auf einen Gewichtsteil Teeblätter eingesetzt. Die Extraktionsdauer beträgt üblicherweise zehn bis 40 Minuten. Nach erfolgter Extraktion wird abfiltriert und das Filtrat wird im Vakuum konzentriert, beispielsweise auf ein Viertel des ursprünglichen Volumens, oder bis zum vollständigen Verdampfen des Wassers, so dass ein Pulver entsteht. Dieses Filtrat bzw. Pulver kann unmittelbar zur Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierung eingesetzt werden.

Anstelle davon lässt sich auch ein Konzentrat einsetzen. Dieses kann durch mehrmalige Extraktion aus dem oben beschriebenen Filtrat mittels eines geeigneten Extraktionsmittels, beispielsweise Essigsäureethylester, gewonnen werden.

Dazu wird das oben beschriebene Filtrat bzw. das Konzentrat beispielsweise mehrmals mit einem etwa gleichen Volumen von Essigsäureethylester ausgeschüttelt, um die wirksamen Bestandteile des Grüntees zu extrahieren. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz konzentriert. Der erhaltene Rückstand kann als Komponente a) eingesetzt werden.

Zum Einsatz in der erfindungsgemäßen Formulierung kommt Grüntee-Extrakt in getrockneter oder flüssiger Form zum Einsatz, beispielsweise in Form eines Pulvers, eines Öls oder einer wässrigen Lösung. Vorzugsweise werden wässrige Lösungen eingesetzt.

Vorzugsweise weist der eingesetzte Grüntee-Extrakt Theanin und Polyphenole auf, die sich von Catechinderivaten, insbesondere den oben als bevorzugt beschriebenen Catechinderivaten, ableiten.

Als NO-Donoren, die ein Substrat der NO-Synthetase sind, und/oder als deren Vorläufer können unterschiedlichste Verbindungen eingesetzt werden.

Beispiele dafür sind Aminosäuren mit Aktivität als Substrat für die NO-Synthetase, insbesondere Arginin und Glutamin, Vorläufer dieser Aminosäuren, deren physiologisch verträgliche Salze oder Kombinationen dieser Verbindungen.

5 Ebenfalls bevorzugt als NO-Donoren, die Substrate der NO-Synthetase sind, werden eingesetzt Trinitroglycerin, Isosorbitdinitrat, Nitroprussit, Aminoguanidin, Spermin-NO, Spermidin-NO und SIN 1 (3-morpholinosydnonimine).

10 Unter dem Begriff Vorläufer von Aminosäuren werden Verbindungen verstanden, welche die betreffende Aminosäure oder deren Vorläufer enthalten, und welche durch Stoffwechselaktivitäten zur Freisetzung der betreffenden Aminosäure führen.

15 Beispiele für Aminosäure-Vorläufer sind Derivate der Aminosäure, wie Ester, Amide, N-alkylierte bzw. N-acylierte Aminosäure, Salze oder Keto-Vorläufer davon, sowie kurzketttige Peptide, wie Di- bis Decapeptide, vorzugsweise Tripeptide, und ganz besonders bevorzugt Dipeptide, welche die betreffende Aminosäure enthalten. Beispiele für Tripeptide sind X-AS-X', X-X'-AS und X-AS-AS, wobei X und X' für natürlich vorkommende Aminosäuren stehen und AS für die betreffende Aminosäure steht.

20 Bevorzugt werden Derivate von Aminosäuren in der Form von Tri- und insbesondere Dipeptiden eingesetzt.

25 Beispiele für bevorzugte Derivate des Arginins sind die Dipeptide Ala-Arg, Arg-Ala, Arg-Gly und Gly-Arg.

Beispiele für bevorzugte Derivate des Glutamins sind die Dipeptide Ala-Gln und Gly-Gln.

30 Beispiele für bevorzugte Derivate des Glycins sind die Dipeptide Ala-Gly, Gly-Ala und Gly-Gly.

Beispiele für physiologisch verträgliche Salze sind Phosphate, Citrate, Acetate, Malate, Tartrate, Fumarate, Lactate und Hydrate.

Bevorzugt werden Zusammensetzungen eingesetzt, bei denen Komponente b) Arginin oder ein Arginin-Vorläufer in Form eines Di- oder Tripeptids ist.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer gastro-intestinal verabreichbaren Arzneimittel- bzw. Nährstoff-Formulierung enthaltend

a) Grüntee-Extrakt und

b) mindestens einen NO-Donor, der ein Substrat der NO-Synthetase ist, und/oder mindestens einen Vorläufer dieses NO-Donors, insbesondere eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Arginin, Glutamin, Vorläufer dieser Aminosäuren, Trinitroglycerin, Isosorbitdinitrat, Nitroprussit, Aminoguanidin, Spermin-NO, Spermidin-NO und SIN 1 (3-Morpholinosydnonimin), der physiologisch verträglichen Salze oder deren Kombinationen

zur Vermeidung oder Verringerung des Risikos von postoperativen Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen.

Das nachstehende Beispiel erläutert die Erfindung ohne diese zu begrenzen.

Ischemie-Reperfusions Modell

Bei jedem chirurgischen Eingriff ergeben sich reversible Ischemien von Organen und Geweben, die durch temporäres Abklemmen von Blutgefäßen verursacht werden. Eine solche Ischemie-Situation kann in einem "low-flow, reflow" Leberperfusionsmodell an der Ratte simuliert werden

In diesem Rattenmodell wird die Leber bei niedriger Flussrate perfundiert, um in der perizentralen Leberregion durch verminderte Sauerstoffzufuhr einen lokalen Sauerstoffmangel, i.e. Anoxie zu erzeugen. Wird die Leber anschließend bei normalen Flussraten reperfundiert, wird wiederum Sauerstoff in die vorher anoxischen Leberregionen eingebracht, was dann zu einer Sauerstoff-abhängigen

Radikalbildung und einem entsprechenden Reperfusionsschaden führt. Durch den dabei verursachten Zelltod vieler Zellen in der perizentralen Leberregion werden zellgebundene Enzyme, z.B. Laktatdehydrogenase und Transaminasen, freigesetzt und können im Perfusat nachgewiesen und quantifiziert werden.

5

200-250 g schwere Sprague-Dawley Ratten werden über Nacht gefastet. Ein erstes Teil der Tiere erhält eine Kombination von Grüntee-Extrakt und L-Arginin in den Magen appliziert (Gavage). Einer zweiten Gruppe (Kontrolle) wird ein identisches Volumen an Wasser appliziert. Anschließend werden die Ratten mit Phenobarbital betäubt und das Abdomen eröffnet. Eine Teil-Ischemie der Leber wird durchgeführt, wobei Arterie und Portalvene für die drei oberen Leberlappen (ca. 70% der gesamten Lebermasse) für eine Stunde abgeklemmt wird. Anschließend wird die Leber reperfundiert und die operative Wunde geschlossen.

10

15

Ein Anstieg der Serum Transaminasen wird nach 1,5; 3; 7 und 24 Stunden gemessen.

20

In der Kontrollgruppe steigen die Transaminasen nach 7 Stunden um mehr als das 50-fache an, während ein signifikant geringerer Anstieg dieser Enzymaktivitäten unter den Bedingungen der Applikation der Kombination von Grüntee-Extrakt und L-Arginin beobachtet wird.

25

Dieser Effekt demonstriert die Wirkung der Kombination von Grüntee-Extrakt und L-Arginin in der Prävention von Ischemie-Reperfusionsschäden.

Patentansprüche**1. Verwendung einer Zusammensetzung enthaltend****a) Grüntee-Extrakt und****b) mindestens eines NO-Donors, der ein Substrat der NO-Synthetase ist,
und/oder eines Vorläufers dieses NO-Donors,****zur Herstellung einer Formulierung zur gastro-intestinalen Verabreichung vor
chirurgischen Eingriffen, um das Risiko für postoperative Komplikationen zu
verringern oder ein solches zu vermeiden.****2. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch****gekennzeichnet, dass der NO-Donor, der ein Substrat der NO-Synthetase ist,
oder der Vorläufer dieses NO-Donors ausgewählt wird aus der Gruppe
bestehend aus Arginin, Glutamin, Vorläufern dieser Aminosäuren,****Trinitroglycerin, Isosorbitdinitrat, Nitroprussit, Aminoguanidin, Spermin-NO,
Spermidin-NO und SIN 1 (3-Morpholinosydnonimin), der physiologisch
verträglichen Salze oder deren Kombinationen.****3. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch****gekennzeichnet, dass es sich bei dem chirurgischen Eingriff um einen elektiven
chirurgischen Eingriff oder um einen chirurgischen Notfalleingriff handelt.****4. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch****gekennzeichnet, dass es sich bei dem elektiven chirurgischem Eingriff um einen
gastrointestinalen Eingriff, um Herzchirurgie, um Hals- und Nasenchirurgie, um
einen Abdominaleingriff, um Gefäß und/oder Gelenkchirurgie oder um
Transplantationen handelt.****5. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch****gekennzeichnet, dass es sich bei dem chirurgischem Notfalleingriff um
Traumachirurgie oder um Eingriffe zur Sanierung eines septischen Fokus
handelt.**

6. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Grüntee-Extrakt Theanin und Polyphenole aufweist, die sich von Catechinderivaten ableiten.

5 7. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Catechinderivate ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus (-)-Epigallocatechin-gallat (EGCg), (-)-Epigallocatechin (EGG), (-)-Epicatechin-gallat (ECg), (+)-Gallocatechin (GC), (-)-Epicatechin (EC), (+)-Catechin (C) und Kombinationen von zwei oder mehreren Bestandteilen davon.

10 8. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Komponente b) Arginin oder ein Arginin-Vorläufer in Form eines Di- oder Tripeptids ist.

15 9. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese als Komponente c) zusätzlich noch Glycin, einen Glycin-Vorläufer in Form eines Di- oder Tripeptids, der physiologisch verträglichen Salze davon oder deren Kombinationen aufweist.

20 10. Verfahren zur Unterstützung von Operationspatienten gegen das Risiko postoperativer Komplikationen umfassend die gastro-intestinale Verabreichung einer Zusammensetzung enthaltend

a) Grüntee-Extrakt, und

b) mindestens einen NO-Donor, der ein Substrat der NO-Synthetase ist,

25 und/oder einen Vorläufer dieses NO-Donors,

vor einem chirurgischen Eingriff.

30 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der NO-Donor, der ein Substrat der NO-Synthetase ist, oder der Vorläufer dieses NO-Donors ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Arginin, Glutamin, Vorläufern dieser Aminosäuren, Trinitroglycerin, Isosorbitdinitrat, Nitroprussit, Aminoguanidin, Spermin-NO, Spermidin-NO und SIN 1 (3-

morpholinosydnonimine), der physiologisch verträglichen Salze oder deren Kombinationen.

5 12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Verabreichung der Zusammensetzung enthaltend Komponenten a) und b) weniger als vierundzwanzig Stunden, bevorzugt weniger als zwölf Stunden, insbesondere weniger als sechs Stunden, besonders bevorzugt weniger als drei Stunden vor der Operation erfolgt.

10 13. Verwendung einer gastro-intestinal verabreichbaren Nährstoff-Formulierung enthaltend

a) Grüntee-Extrakt und

b) mindestens einen NO-Donor, der ein Substrat der NO-Synthetase ist, und/oder einen Vorläufer dieses NO-Donors,

15 zur Vermeidung oder Verringerung des Risikos von postoperativen Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen.

20 14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der NO-Donor, der ein Substrat der NO-Synthetase ist, oder der Vorläufer dieses NO-Donors ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Arginin, Glutamin, Vorläufern dieser Aminosäuren, Trinitroglycerin, Isosorbitdinitrat, Nitroprussit, Aminoguanidin, Spermin-NO, Spermidin-NO und SIN 1 (3-morpholinosydnonimine), der physiologisch verträglichen Salze oder deren Kombinationen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12675

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/04 A61P41/00 //A61K35/78,31:198

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 902 829 A (SCHNEIDER HEINZ ET AL) 11 May 1999 (1999-05-11) cited in the application claims 1,2,5,6	1-14
A	WO 91 18610 A (LJUNGQVIST OLLE MEDICAL AB) 12 December 1991 (1991-12-12) claims 1,4,8	1-14
A	EP 0 875 155 A (NUTRICIA NV) 4 November 1998 (1998-11-04) claims 1,4 page 2, line 32-36	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2004

Date of mailing of the international search report

06/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peris Antolli, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/12675

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5902829	A	11-05-1999	EP	0914110 A1	12-05-1999
			JP	11505541 T	21-05-1999
			CA	2215692 A1	21-11-1996
			WO	9636327 A1	21-11-1996
WO 9118610	A	12-12-1991	SE	502414 C2	16-10-1995
			AU	7957991 A	31-12-1991
			SE	9001906 A	29-11-1991
			WO	9118610 A1	12-12-1991
EP 0875155	A	04-11-1998	EP	0875155 A1	04-11-1998
			AU	7351298 A	27-11-1998
			DE	69819105 D1	27-11-2003
			EP	0910253 A1	28-04-1999
			WO	9849906 A1	12-11-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12675

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/04 A61P41/00 //A61K35/78,31:198

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, FSTA

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 902 829 A (SCHNEIDER HEINZ ET AL) 11. Mai 1999 (1999-05-11) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,2,5,6	1-14
A	WO 91 18610 A (LJUNGQVIST OLLE MEDICAL AB) 12. Dezember 1991 (1991-12-12) Ansprüche 1,4,8	1-14
A	EP 0 875 155 A (NUTRICIA NV) 4. November 1998 (1998-11-04) Ansprüche 1,4 Seite 2, Zeile 32-36	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. März 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/04/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Peris Antolli, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12675

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5902829 A	11-05-1999	EP 0914110 A1	12-05-1999
		JP 11505541 T	21-05-1999
		CA 2215692 A1	21-11-1996
		WO 9636327 A1	21-11-1996
WO 9118610 A	12-12-1991	SE 502414 C2	16-10-1995
		AU 7957991 A	31-12-1991
		SE 9001906 A	29-11-1991
		WO 9118610 A1	12-12-1991
EP 0875155 A	04-11-1998	EP 0875155 A1	04-11-1998
		AU 7351298 A	27-11-1998
		DE 69819105 D1	27-11-2003
		EP 0910253 A1	28-04-1999
		WO 9849906 A1	12-11-1998